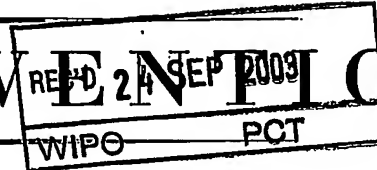




Rec'd PCT/PTO

31 MAR 2005

BREVET D'INVENTION



CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 20 JUIN 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



5 bis, rue de Saint Pétersbourg
3800 Paris Cedex 08
téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété intellectuelle - LI

N° 11354*02

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 010801

REMISE DES PIÈCES DATE 1 OCT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0212136 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 01 OCT. 2002		RESERVÉ À L'INPI NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET LAVOIX 2, Place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS CEDEX 09	
Vos références pour ce dossier BFF 01/0560 (facultatif)			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveau polymère de nitrosation en synthèse organique			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Sulte»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF		MERCK SANTE Société par actions simplifiée 572028033 37 rue Saint-Romain 69008 LYON	
Domicile ou siège		Rue Code postal et ville Pays	
Nationalité N° de téléphone (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		FRANCE Française N° de télécopie (facultatif)	
		<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Remplir impérativement la 2^{ème} page

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU 1 OCT 2002 N° D'ENREGISTREMENT 75 INPI PARIS NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0212136		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 010901
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		BFF 01/0560	
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom Prénom Cabinet ou Société N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone <i>(facultatif)</i> N° de télécopie <i>(facultatif)</i> Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		CABINET LAVOIX 2 Place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS CEDEX 09 FRANCE 01 53 20 14 20 01 48 74 54 56 brevets@cabinet-lavoix.com	
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'Inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance <i>(en deux versements)</i>		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention <i>(joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI M. BLANCANEUX	

L'invention a trait à un polymère utilisable dans les réactions de nitrosation classiques utilisant comme réactif le nitrite de sodium ou les alkyle nitrites. A titre d'exemples, on donnera la nitrosation des amines secondaires, la diazotation d'amines primaires et l'acétoxylation des α -aminoacides.

5 Le polymère selon l'invention comporte au moins une fonction thionitrite ($-S-N=O$) greffée au squelette polymérique par des liaisons covalentes. Ces fonctions réactives assurent la réaction de nitrosation.

Les avantages résultants de l'utilisation des polymères de l'invention dans les réactions de nitrosation, diazotation et/ou acétoxylation sont liés à la nature
10 solide desdits polymères.

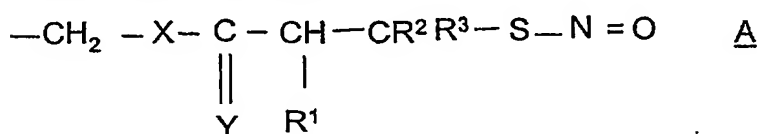
C'est par simple filtration que les polymères sont éliminés, après réaction, du milieu réactionnel, ce qui permet un isolement facile des produits de la réaction.

Selon l'invention, les polymères réactifs sont facilement régénérés après
15 réaction en vue de leur réutilisation dans les mêmes types de réaction. Ils présentent après régénération des caractéristiques comparables à celles des polymères fraîchement préparés du point de vue stabilité et réactivité.

Dans la technique ont déjà été décrits des polymères à fonctions $-CH_2-N^+(CH_3)_3$, NO_2^- ou à fonctions isonitrile utilisables dans la préparation de
20 colorants azoïques. (cf Green Chemistry, 2000, 43-45).

WO 99/67 296 et WO 98/05 689 décrivent en outre des polymères biodégradables à fonction $-S-NO$ ou $-NO_x$ capable de libérer de l'oxyde nitrique après une implantation dans le corps humain, l'oxyde nitrique fonctionnant comme antiagrégant plaquettaire.

25 Plus précisément les polymères de l'invention portent au moins une fonction de formule A :



dans laquelle :

X représente O, S ou NT où T représente H ou un groupe hydrocarboné,
30 aliphatique, saturé ; Y représente O ou S ;

- R¹ représente H ; un groupe hydrocarboné, aliphatique, saturé, éventuellement substitué et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes de O ou S ; un groupe $-(O)_p-Ar$ où p représente l'entier 0 ou 1 et Ar représente un groupe carbocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ou un groupe
- 5 hétérocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ; un groupe Hyd-CO-O- ou Hyd-CO-NH- dans lesquels Hyd représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé, éventuellement substitué ; un groupe aromatique éventuellement substitué ; ou un groupe hétérocyclique aromatique éventuellement substitué ;
- 10 R² et R³ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ; un groupe hydrocarboné aliphatique saturé, éventuellement substitué ; un groupe carbocyclique saturé et/ou aromatique.

Par groupe hydrocarboné aliphatique saturé, on entend plus particulièrement un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₁₄, de préférence en

15 C₁-C₈, par exemple en C₁-C₆, et mieux encore en C₁-C₄.

Des exemples de groupes alkyle sont des exemples de radicaux alkyle sont méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, 2-méthylbutyle, 1-éthylpropyle, hexyle, isohexyle, néohexyle, 1-méthylpentyle, 3-méthylpentyle, 1,1-diméthylbutyle, 1,3-diméthyl-

20 butyle, 2-éthylbutyle, 1-méthyl-1-éthylpropyle, heptyle, 1-méthylhexyle, 1-propylbutyle, 4,4-diméthylpentyle, octyle, 1-méthylheptyle, 2-méthylhexyle, 5,5-diméthylhexyle, nonyle, décyle, 1-méthylnonyle, 3,7-diméthyl-octyle et 7,7-diméthyl-octyle.

L'expression "éventuellement interrompue par un ou plusieurs atomes de

25 O ou de S" signifie que dans la chaîne hydrocarbonée aliphatique constituant le groupe hydrocarboné, un ou plusieurs atomes de carbone peuvent être remplacés par un ou plusieurs atomes de O ou de S étant entendu que le radical résultant ne comprend pas deux hétéroatomes rattachés l'un à l'autre. Cette expression entend inclure les groupes alcoxy et thioalcoxy, dans lesquels la

30 partie alkyle est préférablement telle que définie ci-dessus.

Les radicaux carbocycliques et hétérocycliques englobent les radicaux mono- et polycycliques ; de préférence ces radicaux désignent des radicaux mono-, bi- ou tricycliques. Dans le cas des radicaux polycycliques, il doit être

entendu que ceux-ci sont constitués de monocycles condensés deux à deux (par exemple orthocondensés ou péricondensés), c'est-à-dire présentant au moins deux atomes de carbone en commun. De façon préférée, chaque monocycle comprend de 3 à 8 chaînons, mieux encore de 5 à 7.

5 Les groupes cycloalkyle sont un exemple de radicaux carbocycliques saturés et présentent préférablement de 3 à 18 atomes de carbone, mieux encore de 3 à 10 tels que les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, adamantyle ou norbornyle.

10 Les groupes carbocycliques aromatiques sont par exemple les groupes aryle en C_6 - C_{18} et notamment phényle, naphtyle, anthryle et phénanthryle.

Les groupes hétérocycles comprennent des hétéroatomes généralement choisis parmi O, S et N, éventuellement à l'état oxydé (cas de S et N).

De préférence, chacun des monocycles constituant l'hétérocycle comprend de 1 à 4 hétéroatomes, mieux encore de 1 à 3 hétéroatomes.

15 On distingue notamment :

- les hétérocycles monocycliques de 5 à 7 sommets tels que par exemple les hétéroaryles choisies parmi la pyridine, le furane, le thiophène, le pyrrole, le pyrrazole, l'imidazole, le thiazole, l'isoxazole, l'isothiazole, le furazane, la pyridazine, la pyrimidine, la pyrazine, les thiazines, l'oxazole, le pyrazole, 20 l'oxadiazole, le triazole et le thiadiazole ; ainsi que leurs dérivés saturés. Des exemples d'hétérocycles saturés de 5 à 7 sommets sont notamment le tétrahydrofurane, le dioxolane, l'imidazolidine, la pyrazolidine, la pipéridine, le dioxane, la morpholine, le dithiane, la thiomorpholine, la pipérazine, le trithiane, l'oxépine, l'azépine ;

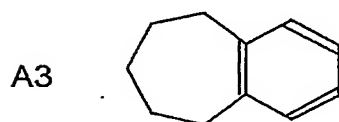
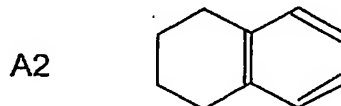
25 - les hétérocycles bicycliques dans lesquels chaque monocycle comprend de 5 à 7 sommets, tels que par exemple les hétéroaryles choisis parmi indolizine, indole, isoindole, benzofurazane, benzothiophène, indazole, benzimidazole, benzothiazole, benzofurazane, benzothiofurazane, purine, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phtalazine, quinazoline, quinoxaline, naphthyridines, pyrazolotriazine 30 (tel que pyrazolo-1,3,4-triazine), pyrazolopyrimidine et ptéridine ; ainsi que leurs dérivés saturés ;

- les hétérocycles tricycliques dans lesquels chaque monocycle comprend de 5 à 7 sommets, qu'ils soient complètement aromatiques tels que par exemple

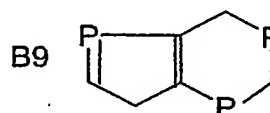
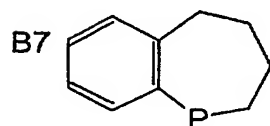
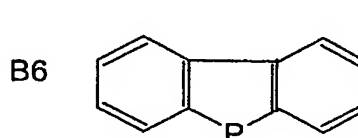
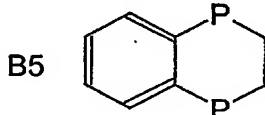
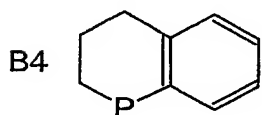
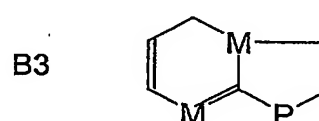
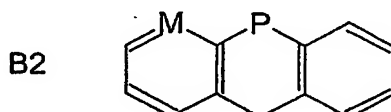
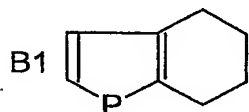
l'acridine, la phénazine ou le carbazole, ou non, tels que les dérivés saturés de ceux-ci, la phénothiazine ou la phénoxazine.

Il doit être entendu que l'expression "radical cyclique (hétérocyclique ou carbocyclique) saturé et/ou aromatique" signifie que ledit radical peut
5 comprendre une partie saturée et/ou une partie aromatique.

Citons par exemple le cas des radicaux carbocycliques suivants :



ainsi que le cas des radicaux hétérocycliques suivants :



10 dans lesquels P représente O, S ou SO₂ et M représente N ou C. De préférence, dans B1, P représente O ou S ; dans B2, P représente SO₂ ou O et M représentent C ou N ; dans B3, M représente N et P représente S ; dans B4, P représente O ; dans B5, P représente O ; dans B6, P représente O ; dans B7, P représente O ; dans B8, P représente S ; dans B9, P représente N.

15 Lorsque M ou P représente N, celui-ci est préféablement substitué par un atome d'hydrogène, par alkyle ou par alkylcarbonyle.

Les groupes hydrocarbonés aliphatiques, les groupes carbocycliques et les groupes hétérocycliques, aromatiques ou saturés, sont éventuellement substitués. La nature des substituants est quelconque selon l'invention dès lors

qu'elle n'interfère pas avec la réaction de nitrosation, de diazotation ou d'acétoxylation.

Des substituants envisageables sont par exemple un atome d'halogène ; cyano ; hydroxy ; nitro ; (C₁-C₁₀)alkyle éventuellement halogéné ; (C₁-C₁₀)alcoxy éventuellement halogéné ; (C₆-C₁₀)alkylthio éventuellement substitué par (C₆-C₁₀)arylsulfonyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G ; (C₆-C₁₀)aryloxy dans lequel aryle est éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux G ; (C₆-C₁₀)arylthio dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G ; (C₁-C₁₀)alkylsulfonyle ; (C₆-C₁₀)arylsulfonyle dans lequel aryle est éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux G ; hétéroaryle de 5 à 7 sommets comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G et/ou par (C₁-C₁₀)alcoxycarbonyle ; (C₁-C₁₀)alcoxy-carbonyle ; (C₁-C₁₀)alkylcarbonylamino ; di(C₁-C₁₀)alkylamino ; (C₂-C₄)alkylène-dioxy ; (C₃-C₅)alkylène éventuellement substitué par oxo ; (C₆-C₁₀)aryl-(C₁-C₁₀)alkyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G ; (C₆-C₁₀) aryle éventuellement halogéné ; (C₁-C₁₀)alkylcarbonyle, de préférence (C₁-C₆)alkylcarbonyle ; (C₃-C₈)cycloalkyl-(C₁-C₈)alkyle dans lequel cycloalkyle est lui-même substitué par (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino où aryle est éventuellement halogéné ;

où G est choisi parmi halogène ; hydroxy ; (C₁-C₁₄)alcoxy éventuellement halogéné, de préférence (C₁-C₁₀)alcoxy éventuellement halogéné ; (C₁-C₁₄)alkyle éventuellement halogéné, de préférence (C₁-C₁₀)alkyle éventuellement halogéné ; nitro ; cyano ; di(C₁-C₁₄)alkylamino, de préférence di(C₁-C₁₀)alkylamino ; (C₆-C₁₀)aryle éventuellement halogéné et/ou éventuellement substitué par (C₁-C₁₄)alkyle.

Par atome d'halogène, on entend selon l'invention un atome de chlore, de brome, de fluor ou d'iode.

Par alkylène, on entend un radical bivalent hydrocarboné linéaire ou ramifié comprenant 1 à 6 atomes de carbone, de préférence 1 à 4 atomes de carbone, mieux encore 1 à 2 atomes de carbone, provenant de l'enlèvement de deux atomes d'hydrogène sur deux atomes de carbone différents d'une chaîne

hydrocarbonée saturée. Les groupes $-CH_2-$ et $-CH_2-CH_2-$ constituent des radicaux alkylène particulièrement préférés.

Les polymères de l'invention sont constitués d'un squelette polymérique auquel est rattachée, de façon covalente, au moins une fonction A telle que
5 définie ci-dessus.

Des exemples de polymères sont les polymères à squelette de type polysilicate, polyester, polyamide, polyurée, polythiourée, polyimide, polycarbonate, polytéréphtalate, polysulfone, polystyrène et polyéthylèneglycol, ces deux derniers étant préférés.

10 Selon un autre mode de réalisation de l'invention, le squelette polymère est constitué d'un copolymère comportant deux ou plusieurs chaînes polymériques choisies parmi les polysilicate, polyester, polyamide, polyurée, polythiourée, polyimide, polycarbonate, polytéréphtalate, polysulfone, polystyrène et polyéthylèneglycol. Un exemple de tel copolymère est un copolymère
15 polystyrène/polyéthylèneglycol.

La nature du squelette polymérique n'est cependant pas critique selon l'invention dès lors que celui-ci se présente sous forme solide.

Selon un mode de réalisation encore préféré de l'invention, le polymère est sous forme de particules, de billes ou de sphères solides.

20 Ainsi, l'homme du métier pourra sélectionner un squelette polymérique solide quelconque, de préférence conditionnable sous forme de particules, de billes ou de sphères solides.

Comme exemple de squelette polymérique sous forme particulière, on peut mentionner la silice fonctionnalisée.

25 Comme exemple de squelette polymérique sous forme de billes, on peut citer le polystyrène copolymérisé avec 1-2% de divinylbenzène.

Toutefois, le squelette polymérique peut se présenter sous la forme d'un film fonctionnalisé, d'une lanterne ou d'une couronne, ou toute autre forme connue de l'homme du métier.

30 On désigne par « charge du polymère », le nombre de moles de fonctions thionitrites par gramme de polymère.

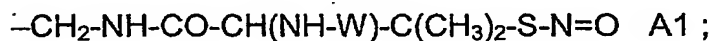
La charge est exprimée en mmol/g et est préférablement comprise entre 0,4 et 6 mmol/g, mieux encore entre 0,5 et 3,5 mmol/g, par exemple entre 1 et 3 mmol/g.

Un sous-groupe préféré de polymères est celui constitué de polymères
5 pour lesquels X représente N.

De même, on préfère les polymères pour lesquels R^2 et R^3 représentent indépendamment H, (C_1-C_8) alkyle ; (C_6-C_{10}) aryle ; et R^1 représente H ; (C_1-C_8) alkyle ; (C_6-C_{10}) aryle ; (C_6-C_{10}) aryloxy ; hétéroaryle comprenant 1 ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N et constitué d'un ou plusieurs monocycles
10 de 5 à 8 chaînons ; hétéroaryloxy où hétéroaryle est tel que défini ci-dessus ; (C_1-C_8) alkylcarbonyloxy ; (C_1-C_8) alkylcarbonylamino ; (C_6-C_{10}) aryl-carbonyloxy ; (C_6-C_{10}) arylcarbonylamino ; hétéroarylcarbonyloxy ; ou bien hétéro-arylcarbonylamino ; dans lesquels hétéroaryle est tel que défini ci-dessus.

Parmi ce sous-groupe de polymères, on préfère ceux pour lesquels R^2 et
15 R^3 représentent indépendamment (C_1-C_4) alkyle ; et R^1 représente (C_1-C_4) alkylcarbonylamino.

De manière préférée, la fonction A est



où W représente alcanoyle (à savoir alkylcarbonyle) tel que acétyle.

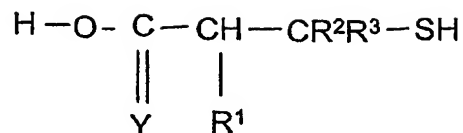
20 Les polymères de l'invention sont facilement préparés à partir des polymères correspondants à fonction(s) $-\text{CH}_2\text{-XH}$ où X est tel que défini ci-dessus.

Des polymères à fonction(s) $-\text{CH}_2\text{-XH}$ appropriés sont notamment les polymères fonctionnalisés de Merrifield tels que ceux décrits dans J. Am. Chem.
25 Soc. 1963, 85, 2149.

Par "polymère correspondant" on entend le polymère de squelette polymérique identique et contenant des fonctions $-\text{CH}_2\text{-XH}$ en lieu et place de chaque fonction A.

Plus précisément, le procédé de l'invention comprend les étapes
30 consistant à :

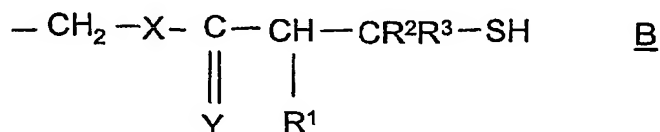
a) faire réagir un polymère P, précurseur, portant au moins une fonction $-\text{CH}_2\text{-XH}$ avec la quantité nécessaire d'un réactif de formule I :



I

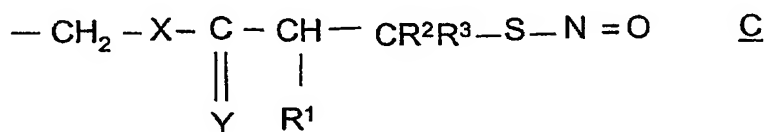
dans lequel la fonction $\text{HO}-\text{C}(=\text{Y})-$ est éventuellement sous forme activée et Y, R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus, de façon à ce que chaque fonction $-\text{CH}_2-\text{XH}$ du polymère P réagisse avec une molécule du réactif de formule I ; et

5 b) puis traiter le polymère résultant portant au moins une fonction B :



avec un agent de nitrosation de façon à transformer chacune des fonctions B en fonctions C :

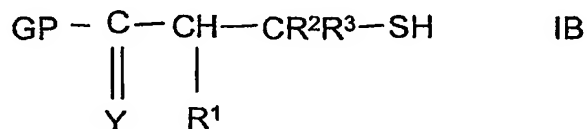
10



15

Le précurseur P présente un nombre de fonctions $-\text{CH}_2-\text{XH}$ identique (c'est-à-dire une charge identique) au nombre de fonctions A présentes dans le polymère à préparer.

Lorsque la fonction $\text{HO}-\text{C}(=\text{Y})-$ du composé de formule I est sous forme activée, le dérivé correspondant, activé, a pour formule IB



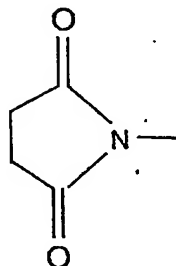
20

où GP représente un groupe partant et Y, R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus.

25

Des exemples de groupes GP sont notamment un atome d'halogène (et plus particulièrement un atome de chlore) ; un groupe azide ; imidazolid ; p-nitrophénoxy ; 1-benzotriazole ; N-succinimide ; acyloxy (tel que pivaloyloxy) ; (alcoxy en C_1-C_4)carbonyloxy ; dialkyl- ou dicycloalkyl-O-uréide.

De manière préférée, GP est le groupe N-succinimide de formule :



Lorsque les composés de formule I sont utilisés tels quels, sans activation de la fonction HO-C(=Y)- , la réaction du polymère avec le composé de formule I est conduite à température élevée (entre 40 et 200°C) ou bien à une température plus basse (entre 10 et 150°C) en présence d'un agent de condensation tel que, par exemple, un carbodiimide, facultativement en présence d'un agent activateur tel que par exemple l'hydroxybenzotriazole ou l'hydroxysuccinimide.

Des agents de condensation représentatifs sont les dicycloalkyl- et dialkylcarbodiimides, des carbodiimides solubles dans un milieu aqueux et notamment les dicyclohexylcarbodiimide, diisopropylcarbodiimide et le (3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide.

Lorsque la fonction HO-C(=Y)- est activée, la réaction est conduite à une température pouvant varier entre 10 et 120°C, par exemple entre 15 et 30°C.

La réaction est préférablement conduite dans un solvant polaire tel qu'un hydrocarbure aliphatique ou aromatique halogéné, (le dichlorométhane, le chloroforme, un chlorobenzène) ; une cétone telle que l'acétone ; un nitrile tel que l'acétonitrile ; un amide tel que l'acétamide, le formamide ou le diméthylformamide ; ou un éther tel que le tétrahydrofurane, l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le dioxane, ou le diméthoxyéthane.

De façon préférée, le solvant est le diméthylformamide.

Dans la mesure où, de façon préférée, le polymère à fonction(s) $-\text{CH}_2\text{-XH}$ est sous forme solide, c'est à une suspension de ce polymère dans un solvant inerte qu'est ajoutée une solution du composé I dans un solvant inerte. De manière préférée, le solvant de la suspension et le solvant de la solution du composé I sont identiques.

Les conditions réactionnelles préférées sont celles qui prévoient l'utilisation de quantités équimolaires des corps réagissant dans des solvants inertes.

5 Toutefois, bien que des quantités stœchiométriques des fonctions réagissantes en présence soient suffisantes, il est préférable d'opérer en présence d'un excès du composé de formule I. Ainsi, le rapport molaire du composé de formule I aux fonctions $-CH_2-XH$ varie préférablement entre 1 et 10, par exemple entre 1 et 6, mieux encore entre 1 et 5.

10 Lorsqu'on opère en présence d'un agent de condensation, il est généralement utilisé en quantité stœchiométrique par rapport à la quantité de composé de formule I utilisée.

A l'étape b), la nitrosation est effectuée par traitement du polymère résultant de l'étape a) à l'aide d'un agent de nitrosation quelconque. Des exemples appropriés d'agent de nitrosation sont par exemple un nitrite de métal
15 alcalin (tel que le nitrite de sodium), un nitrite d'alkyle (de préférence un nitrite d'alkyle en C_1-C_6), tel que le nitrite d'éthyle ou le nitrite de tert-butyle, ou $BF_4^-NO^+$.

Avantageusement, on opère en présence du nitrite de sodium.

Les conditions opératoires seront facilement mises au point par l'homme du métier.

20 Lorsque l'agent de nitrosation est un nitrite de métal alcalin, on opérera habituellement dans un solvant polaire tel qu'un mélange d'éther, d'eau et d'un acide carboxylique.

Comme acide carboxylique, l'acide acétique est préféré.

25 A titre d'éther, les éthers cycliques du type du dioxane et du tétrahydrofurane sont préférés. En variante, on pourra également utiliser un éther tel que l'éther diéthylique, diisopropylique ou le diméthoxyéthane.

Dans ce mélange, le rapport volumique de l'éther à l'eau varie entre 20 et 5, de préférence entre 12 et 8.

30 Dans ce mélange, le rapport volumique de l'acide acétique à l'eau varie entre 1,5 et 5, mieux encore entre 1,5 et 3.

La réaction de l'étape b) est de préférence conduite entre 15 et 35°C.

Les polymères réactifs de l'invention sont utilisables à titre d'exemple comme réactifs de N-nitrosation d'amines secondaires, de diazotation d'amines primaires, et d'acétoxylation des α -aminoacides.

L'invention concerne donc, selon un autre de ses aspects, un procédé de
5 nitrosation d'amines secondaires consistant à faire réagir une amine secondaire avec un polymère selon l'invention de façon à obtenir le dérivé nitroso correspondant.

De manière préférée, la nitrosation est conduite en présence d'un excès
10 de fonctions réactives de formule A par rapport à la quantité de fonctions amines secondaires présentes.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le rapport molaire des fonctions de formule A du polymère aux fonctions amines secondaires varient entre 2 et 10, de préférence entre 2 et 5.

Avantageusement, la réaction de nitrosation est conduite à une
15 température comprise entre 15 et 35°C, mieux encore entre 20 et 25°C.

La réaction de nitrosation est préférablement mise en œuvre dans un solvant polaire tel qu'un hydrocarbure halogéné aliphatique ou aromatique (du type du dichlorométhane, du chloroforme, du chlorobenzène) ; un éther tel que le tétrahydrofurane, le dioxane, l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le
20 diméthoxyéthane ; un nitrile tel que l'acétonitrile ; un amide tel que l'acétamide ou le diméthylformamide ; ou l'un de ses solvants sous forme deutérée, c'est-à-dire dans lequel un ou plusieurs des atomes d'hydrogène ont été remplacés par des atomes de deutérium. De manière particulièrement avantageuse, le solvant est CDCl₃ ou le chloroforme.

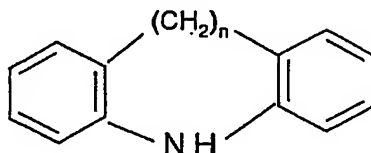
25 L'avantage de ce procédé est la facilité de contrôler l'avancement de la réaction par chromatographie sur couche mince ou LC-MS (spectrographie de masse couplée à chromatographie liquide).

Un autre avantage est la facilité avec laquelle on isole le produit réactionnel de nitrosation, par simple filtration du milieu réactionnel et
30 évaporation ou/et élimination des solvants.

Le procédé de nitrosation de l'invention s'applique plus particulièrement aux amines secondaires choisies parmi :

- les diphénylamines éventuellement substituées par un ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle, alcoxy, cyano ou hydroxy ;

- les amines de formule :



5 dans laquelle n est un entier valant 0, 1, 2 ou 3 et les noyaux phényle sont éventuellement indépendamment substitués par alkyle, alcoxy, cyano ou hydroxy ;

- les phénylalkylamines éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle, alcoxy, cyano ou hydroxy ;

10 - les benzopyrrolidines et benzopipéridines éventuellement substituées par un ou plusieurs substituants choisis parmi hydroxy, alkyle, cyano ou alcoxy ;

- les benzylypyrrolidines éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi hydroxy, alkyle, cyano ou alcoxy ; et

15 - les benzylypipéridines éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi hydroxy, alkyle, cyano ou alcoxy.

Selon un autre aspect, l'invention concerne un procédé de diazotation d'amines primaires consistant à faire réagir une amine primaire avec un polymère selon l'invention, de façon à obtenir le dérivé de diazonium correspondant. Là encore, on préfère opérer en présence d'un excès de fonctions réactives de
20 formule A par rapport à la quantité de fonctions amines primaires.

Avantageusement, le rapport molaire des fonctions de formule A par rapport aux fonctions amines primaires varient entre 2 et 10, de préférence entre 2 et 5.

25 Avantageusement, la température réactionnelle varie entre -10 et 35°C, mieux encore entre 20 et 25°C.

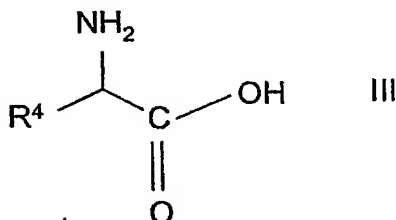
Les solvants appropriés pour cette réaction sont ceux mentionnés ci-dessus pour la réaction de nitrosation. De préférence, on opère dans le dichlorométhane ou CD₂Cl₂.

30 Il est particulièrement souhaitable d'ajouter au milieu réactionnel un acide carboxylique en C₁-C₄, tel que l'acide acétique en quantité au moins stoechiométrique par rapport à la quantité d'amine primaire présente.

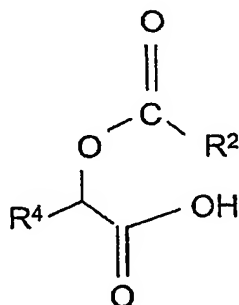
Les avantages de cette réaction sont les mêmes que ceux mentionnés ci-dessus : contrôle aisé de l'avancement de la réaction et isolement facilité du produit de la réaction.

Comme exemple d'amine primaire, on pourra mentionner les amines
5 primaires aromatiques de formule $(C_6-C_{10})\text{aryl-NH}_2$ où $(C_6-C_{10})\text{aryle}$ est par exemple phényle, naphthyle, anthryle ou phénanthryle, dans lesquelles le noyau aromatique est substitué une ou plusieurs fois par alkyle, alcoxy, hydroxy ou cyano.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne un procédé
10 d'acétoxylation d'une amine de formule III :



dans laquelle R^4 représente un groupe organique quelconque rattaché au restant de la molécule III $(-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH})$ par un atome de carbone consistant à faire réagir l'amine de formule III avec un acide de formule R^2-COOH éventuellement
15 sous forme salifiée, dans laquelle R^2 représente un groupe organique quelconque rattaché à la fonction carboxylique par un atome de carbone, cette réaction étant conduite en présence d'un polymère tel que défini ci-dessus, de façon à obtenir le composé correspondant de formule :



20 dans laquelle R^2 et R^4 sont tels que définis ci-dessus.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention R^2COOH est utilisé sous la forme de sel de métal alcalin et par exemple répond à la formule $\text{R}^2\text{COO}^-, \text{Na}^+$.

R^4 est par exemple alkyle éventuellement substitué ; aryle éventuellement substitué ; ou cycloalkyle, éventuellement substitué, les substituants étant par exemple choisis parmi :

- un atome d'halogène ; cyano ; hydroxy ; nitro ; (C₁-C₁₀)alkyle
 5 éventuellement halogéné ; (C₁-C₁₀)alcoxy éventuellement halogéné ; (C₁-C₁₀)alkylthio éventuellement substitué par (C₆-C₁₀)arylsulfonyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G ; (C₆-C₁₀)aryloxy dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G ; (C₆-C₁₀)arylthio dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou
 10 plusieurs radicaux G ; (C₁-C₁₀)alkylsulfonyle ; (C₁-C₁₀)arylsulfonyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G ; hétéroaryle de 5 à 7 sommets comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G et/ou par (C₁-C₁₀)alcoxycarbonyle ; (C₁-C₁₀)alcoxycarbonyle ; (C₁-C₁₀)alkylcarbonylamino ;
 15 di(C₁-C₁₀)alkylamino ; (C₂-C₄)alkylènedioxy ; (C₃-C₅)alkylène éventuellement substitué par oxo ; (C₆-C₁₀)aryl-(C₁-C₁₀)alkyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux G ; (C₆-C₁₀)aryle éventuellement halogéné ; (C₁-C₁₀)alkylcarbonyle, de préférence (C₁-C₆)alkylcarbonyle ; (C₃-C₈)cycloalkyl-(C₁-C₈)alkyle dans lequel cycloalkyle est lui-même
 20 substitué par (C₆-C₁₀)arylsulfonylamino où aryle est éventuellement halogéné ; où G est choisi parmi halogène ; hydroxy ; (C₁-C₁₄)alcoxy éventuellement halogéné, de préférence (C₁-C₁₀)alcoxy éventuellement halogéné ; (C₁-C₁₄)alkyle éventuellement halogéné, de préférence (C₁-C₁₀)alkyle éventuellement halogéné ; nitro ; cyano ; di(C₁-C₁₄)alkylamino, de préférence di(C₁-C₁₀)alkylamino ; (C₆-C₁₀)aryle éventuellement halogéné et/ou éventuellement substitué par (C₁-C₁₄)alkyle.

De préférence, R^4 est benzyle ou phényle éventuellement substitué ; R_2 est tel que défini ci-dessus pour R_4 , étant entendu que R_2 et R_4 sont indépendants.

30 De préférence, R^2 est alkyle, tel que CH₃.

La réaction est préféablement conduite à une température de 15 à 35°C, mieux encore de 20 à 25°C.

De façon habituelle, les quantités du réactif de formule III et de R_2COOH sont stoechiométriques.

Les rapports molaires des fonctions A et du composé de formule III dans le milieu réactionnel sont préférablement tels que définis ci-dessus pour les
5 réactions de nitrosation et d'azotation.

On opère habituellement en présence d'un acide carboxylique en C_1-C_4 , tel que l'acide acétique.

La réaction d'acétoxylation décrite ci-dessus convient particulièrement bien à l'acétoxylation d'un composé de formule III dans lequel R^4 représente phényle
10 ou benzyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi alcoxy, hydroxy, cyano ou alkyle.

Des exemples de réalisation de l'invention sont proposés ci-dessous.

15

EXEMPLES

Exemple 1 :

Préparation d'un polystyrène portant une fonction :

20 $-CH_2-NH-CO-CH(NHAc)-C(CH_3)_2-S-N=O$

Etape a

Une solution de succinimide de N-acétylpénicillamine (1,26 g, 4,4 mmol) dans le DMF est ajoutée à une suspension de résine aminométhyl-polystyrène (2 g, 2,92 mmol) dans le DMF (10 ml). Le mélange est agité à température ambiante
25 pendant 24h puis la résine est filtrée et lavée avec du diméthylformamide (3x20 ml), du dichlorométhane (3x20ml) et du MeOH (3x20 ml). Après séchage sous vide, on obtient une résine intermédiaire à fonction $-CH_2-NH-CO-CH(NHAc)-C(CH_3)_2-SH$ (2,36 g) sous forme d'une résine incolore. Une réponse négative est
30 obtenue sur un échantillon de résine soumis au test colorimétrique de Kaiser selon la référence : E. Kaüer et al. (1970) Anal. Biochem, 34, 595..IR : 1650 (CO), 2750 (faible bande SH).

Etape b

La résine intermédiaire obtenue à l'étape a) (2,2 g, 2,57 mmol) en suspension dans un mélange de solvant dioxane/H₂O/AcOH 10/1/0,5 (80 ml) est traitée par le nitrite de sodium (1 g, 14,5 mmol) et le mélange est agité à température ambiante pendant 24h. La résine est ensuite filtrée et lavée avec un mélange de tétrahydrofurane (THF)/H₂O 80/20 (3x50 ml), du THF (3x50 ml) et du dichlorométhane (3x50 ml). La résine est ensuite séchée sous vide pour donner la résine attendue de coloration verte (2,2 g). IR : 1650 (CO).

10 **Exemple 2**

Préparation d'un polyéthylèneglycol portant une fonction :

Etape a

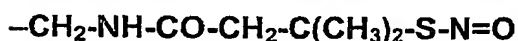
15 La résine intermédiaire à fonction $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}(\text{NHAc})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{SH}$ est préparée selon le protocole décrit à l'étape a) de l'exemple 1. Une réponse négative est obtenue sur un échantillon de résine soumis au test colorimétrique de Kaiser.

20 Etape b

La résine attendue est préparée à partir de la résine intermédiaire obtenue à l'étape a) selon le protocole décrit pour la résine de l'exemple 1.

Exemple 3

25 **Préparation d'un polystyrène portant une fonction :**

Etape a

Une solution d'acide 3-mercapto-3-méthyl-butyrique (145 mg, 1,08 mmol) dans le DMF (10 ml) est ajoutée à une suspension de résine aminométhyl-polystyrène (0,5 g, 0,72 mmol) dans 10ml de diméthylformamide (DMF). Le 1,3-diisopropylcarbodiimide (136 mg, 1,08 mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte. Après 20h d'agitation, la résine est filtrée et lavée avec du DMF (3x10 ml), du

dichlorométhane (3x10 ml) et du MeOH (3x10 ml). Après séchage sous vide, une résine intermédiaire à fonction $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-C(CH}_3)_2\text{-SH}$ est obtenue sous forme d'une résine incolore (0,54g).

5 Etape b

La résine attendue est préparée à partir de la résine intermédiaire obtenue à l'étape a) selon le protocole décrit pour la résine de l'exemple 1, étape b).

10 **Exemple 4**

Nitrosation du 4-[(4-méthoxyphényl)amino]benzonitrile.

La résine de l'exemple 1 (50 mg, 0,048 mmol) est ajoutée à une solution de 4-[(4-méthoxyphényl)amino]benzonitrile (5 mg, 0,016 mmol) dans 1,5 ml de dichlorométhane (DCM). La suspension est agitée pendant 82h. La résine est
15 ensuite filtrée, rincée avec du DCM (2x1,5 ml), puis le filtrat est évaporé sous vide pour donner du 4-[N-nitrosyl-(4-méthoxyphényl)amino]benzonitrile (4,9 mg, 86%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 3,86 (3H, s) ; 6,94 (2H, m) ; 7,05 (2H, m) ; 7,54 (2H, m) ; 7,69 (2H, m).

20 **Exemple 5**

Acétoxylation de la phénylalanine par l'acétate de sodium.

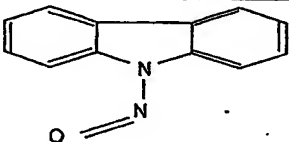
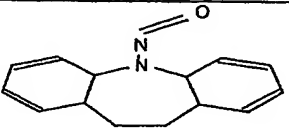
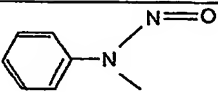
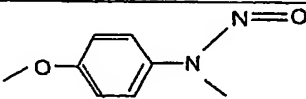
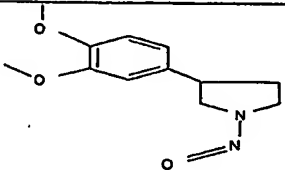
La résine de l'exemple 1 (350 mg, 0,31 mmol) est ajoutée à une solution de phénylalanine (21 mg, 0,131 mmol) dans l'acide acétique (1 ml). Une solution 1M d'acétate de sodium dans l'acide acétique (3 ml) est ensuite ajoutée. Le mélange
25 est agité à température ambiante pendant 11h. La résine est ensuite filtrée, rincée avec de l'acide acétique (1 ml) puis le filtrat est évaporé sous vide. Le résidu est repris dans l'éther (2 ml) puis est lavé avec de l'eau (2x2 ml). Après évaporation sous vide, l'acide 3-phényl-2-méthylcarbonyloxy-propanoïque est obtenu sous forme d'une poudre blanche (19,8 mg, 72%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 2,01
30 (3H, s), 3,01-3,15 (2H, m), 5,17 (1H, dd, $J=4$ et 9 Hz), 7,15-7,6 (5H, m). MS ES-
($m-1$)=207.

Exemple 6**Diazotation de la β -naphtylamine.**

La résine de l'exemple 1 (100 mg, 0,110 mmol) est ajoutée à une solution de β -naphtylamine (5,3 mg, 0,037 mmol) dans le DCM (3 ml) en présence d'acide acétique (2,16 μ l, 0,037 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1h. La résine est ensuite filtrée, rincée avec du DCM (2x1 ml) puis le filtrat est évaporé sous vide sans chauffer pour donner le 2-naphtalènediazonium (4 mg, 53%). ^1H NMR (CDCl_3) : 6,85 (1H,d,J=9 Hz), 7,3 (1H, dt, J=1,5 et 7Hz), 7,44-7,93 (3H, m), 8,13 (1H,dd,J=2 et 8,5 Hz), 8,25 (1H, s), 8,88 (1H,d,J=8,5 Hz).

Exemples 7 à 13

Les composés des exemples 7 à 13 ci-dessous ont été obtenus à partir des amines secondaires précédentes par mise en œuvre du protocole opératoire exposé à l'exemple 4.

Exemple n°	Composé obtenu	MS	RMN ^1H (300MHz)
7		MS ES+167,197	CDCl_3 : 7,54-7,59 (4H, m), 7,92-8,09 (2H, m), 8,25 (1H, d), 8,56-8,59 (1H, m)
8		MS ES+225	CDCl_3 : 2,52-3,58 (4H, m) ; 7,05 (2H, m) ; 7,18-7,43 (4H, m) ; 7,61 (2H, m)
9		MS ES+137	CDCl_3 : 3,5 (3H, s), 7,35-7,70 (5H, m)
10		MS ES+137,167	CDCl_3 : 3,44 (3H, s), 3,85 (3H, s), 7,98 (2H,d,J=9Hz), 7,43 (2H,d,J=9Hz)
11		MS ES+237	Mélange isomères cis/trans CDCl_3 : 1,90-2,57 (2H, m) ; 3,02-3,69 (3H, m) ; 3,69-4,01 (1H, m+6H, s) ; 6,57-7,01 (3H, m)

12		MS ES+223	Mélange isomères cis/trans CDCl ₃ : 3,02 (2H, m) ; 3,86 (6H, 2s) ; 4,51 (2H, m) ; 4,76 (2H, m) ; 6,51-6,88 (2H, m)
13		MS ES+163	Mélange isomères cis/trans CDCl ₃ : 2,96 (2H,t,J=6,5Hz), 3,10 (2H,t,J=6,5Hz), 3,88 (2H,t,J=6,5 Hz), 4,54 (2H,t,j=6,5Hz), 4,83 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,14-7,28 (4H, m)

Exemples 14 et 15

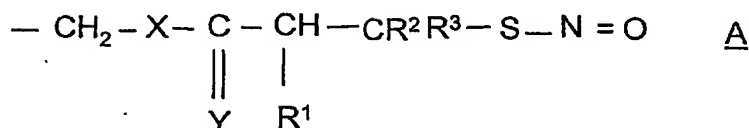
- 5 Les composés des exemples 14 et 15 ont été obtenus à partir des amines correspondantes de départ par mise en œuvre du protocole opératoire exposé à l'exemple 5.

Exemple n°	Composé obtenu	Produit de départ	RMN ¹ H (300MHz)
14			CDCl ₃ : 0,87 (6H, s large), 2,02 (4H, m), 4,54 (1H, m)
15			CDCl ₃ : 0,9-1 (6H, 2d), 1,65-1,88 (3H, m), 2,15 (3H, s), 5,08 (1H, m)

REVENDICATIONS

1- Polymère portant au moins une fonction de formule A :

5



dans laquelle :

X représente O, S ou NT où T représente H ou un groupe hydrocarboné aliphatique saturé ; Y représente O ou S ;

10 R¹ représente H ; un groupe hydrocarboné, aliphatique, saturé, éventuellement substitué et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes de O ou S ; un groupe $-(O)_p\text{-Ar}$ où p représente l'entier 0 ou 1 et Ar représente un groupe carbocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ou un groupe hétérocyclique saturé et/ou aromatique éventuellement substitué ; un groupe
15 Hyd-CO-O- ou Hyd-CO-NH- dans lesquels Hyd représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé, éventuellement substitué ; un groupe aromatique éventuellement substitué ; ou un groupe hétérocyclique aromatique éventuellement substitué ;

R² et R³ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ; un
20 groupe hydrocarboné aliphatique saturé, éventuellement substitué ; un groupe carbocyclique saturé et/ou aromatique.

2 - Polymère selon la revendication 1 de type polystyrène ou polyéthylèneglycol.

25

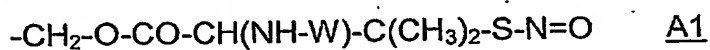
3 - Polymère selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que X représente N.

4 - Polymère selon l'une quelconque des revendications précédentes
30 caractérisé en ce que R² et R³ représentent indépendamment H, (C₁-C₈)alkyle ; (C₆-C₁₀)aryle ; et R¹ représente H ; (C₁-C₈)alkyle ; (C₆-C₁₀)aryle ; (C₆-C₁₀)aryloxy ;

hétéroaryle comprenant 1 ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N et constitué d'un ou plusieurs monocycles de 5 à 8 chaînons ; hétéroaryloxy où hétéroaryle est tel que défini ci-dessus ; (C₁-C₈)alkylcarbonyloxy ; (C₁-C₈)alkylcarbonylamino ; (C₆-C₁₀)aryl-carbonyloxy ; (C₆-C₁₀)arylcarbonylamino ; hétéroarylcarbonyloxy ; ou bien hétéroarylcarbonylamino ; dans lesquels hétéroaryle est tel que défini ci-dessus.

5- Polymère selon la revendication 4 caractérisé en ce que R² et R³ représentent indépendamment (C₁-C₄)alkyle ; et R¹ représente (C₁-C₄)alkylcarbonylamino.

6- Polymère selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la fonction A est :

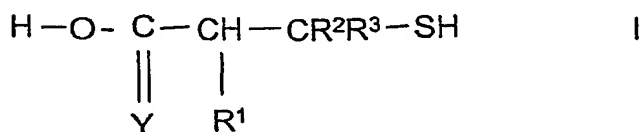


où W représente alcanoyle (à savoir alkylcarbonyle) tel que acétyle.

7- Polymère selon la revendication 6 caractérisé en ce qu'il est de type polystyrène ou polyéthylèneglycol.

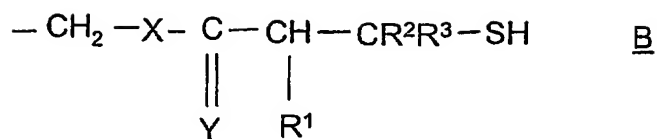
8- Procédé de préparation d'un polymère selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

a) faire réagir un polymère P, précurseur, portant au moins une fonction -CH₂-XH avec la quantité nécessaire d'un réactif de formule I :



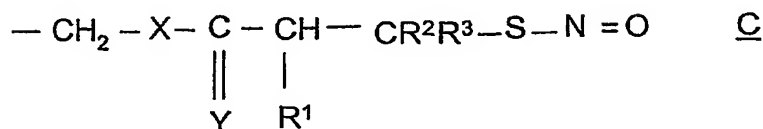
dans lequel la fonction HO-C(=Y) est éventuellement sous forme activée et Y, R¹, R² et R³ sont tels que définis à la revendication 1, de façon à ce que chaque fonction -CH₂-XH du polymère P réagisse avec une molécule du réactif de formule I ; et

b) puis traiter le polymère résultant portant au moins une fonction B.



avec un agent de nitrosation de façon à transformer chacune des fonctions B en fonctions C :

5



9- Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'agent de nitrosation est choisi parmi un nitrite de métal alcalin ; un nitrite d'alkyle ; ou $\text{BF}_4^- \text{NO}^+$.

10

10- Procédé de nitrosation d'amines secondaires consistant à faire réagir une amine secondaire avec un polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, de façon à obtenir le dérivé nitroso correspondant.

15

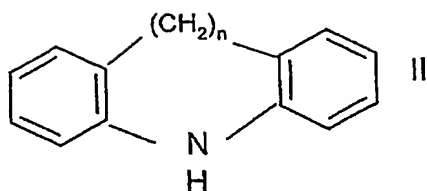
11- Procédé selon la revendication 10 caractérisée en ce que le rapport molaire des fonctions de formule A du polymère aux fonctions amines secondaires varie entre 2 et 10, de préférence entre 2 et 5.

20

12- Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 11 caractérisé en ce que l'on opère à une température comprise entre 15 et 35°C.

25

13- Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12 caractérisé en ce que l'amine secondaire est choisie parmi les diphénylaminés éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants de type alkyle, alcoxy, cyano ou hydroxy ; une amine de formule :

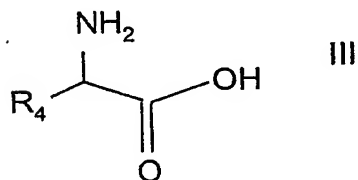


dans laquelle n est un entier valant 0, 1, 2 ou 3 et les noyaux phényles sont éventuellement indépendamment substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle, cyano, alcoxy ou hydroxy ; une phénylalkylamine éventuellement substituée par un ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle, cyano, alcoxy ou hydroxy ; une benzopyrrolidine ou une benzopipéridine éventuellement substituée par un ou plusieurs substituants choisis parmi hydroxy, alkyle, cyano ou alcoxy ; une benzylpyrrolidine éventuellement substituée par un ou plusieurs substituants choisis parmi hydroxy, cyano, alkyle ou alcoxy ; ou une benzylpipéridine éventuellement substituée par un ou plusieurs substituants choisis parmi alkyle, cyano, alcoxy ou hydroxy.

14- Procédé de diazotation d'amines primaires consistant à faire réagir une amine primaire avec un polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, de façon à obtenir le dérivé diazonium correspondant.

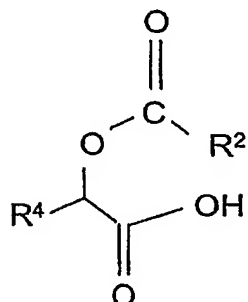
15- Procédé selon la revendication 14 caractérisée en ce que l'amine est une amine aromatique éventuellement substituée par un ou plusieurs substituants choisis parmi hydroxy, cyano, alcoxy ou alkyle.

16- Procédé d'acétoxylation d'une amine de formule III :



dans laquelle R^4 représente un groupe organique quelconque rattaché au restant de la molécule III ($-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$) par un atome de carbone consistant à faire réagir l'amine de formule III avec un acide de formule R^2-COOH éventuellement sous forme salifiée, dans laquelle R^2 représente un groupe organique

quelconque rattaché à la fonction carboxylique par un atome de carbone en présence d'un polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, de façon à obtenir le composé correspondant de formule :



5 dans laquelle R^2 et R^4 sont tels que définis ci-dessus.

17- Procédé selon la revendication 16 caractérisé en ce que R^4 représente phényle ou benzyle éventuellement substitué par un ou plusieurs alcoxy, hydroxy, cyano ou alkyle.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1 / 1

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

13 113 57 270231

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BFF 01/0560	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0212136	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Nouveau polymère de nitrosation en synthèse organique			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
MERCK SANTE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	ROCHE	
	Prénoms	Didier	
Adresse	Rue	17 rue Antoine Lumière	
	Code postal et ville	69008 LYON FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	LARDY	
	Prénoms	Claude	
Adresse	Rue	84 boulevard Ambroise Paré	
	Code postal et ville	69008 LYON FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom		
	Prénoms		
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S)		Paris, le 1 octobre 2002	
DU (DES) DEMANDEUR(S)			
OU DU MANDATAIRE			
(Nom et qualité du signataire)		C. JACOBSON n° 92.1119	